

药物性肝损伤治疗四大原则

▲ 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 国家消化系统疾病临床研究中心 张冠华 田秋菊 赵新颜 贾继东



贾继东 教授

根据中华医学会肝病学分会的最新指南，药物性肝损伤(DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统/天然药物、营养品/保健品、膳食补充剂乃至辅料等所诱发的肝损伤。

目前已知一千多种已上市的药物具有潜在肝毒性，特别是非甾体类抗炎药、抗感染药物(含抗结核药物)、抗肿瘤药物、中枢神经系统用药、心血管系统用药、代谢性疾病用药、激素类药物、某些生物制剂和传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂等。

决定是否发生DILI及其严重程度的因素包括宿主、药物及环境因素。宿主因素包括遗传因素以及高龄、女性、妊娠、慢性肝病基础、HIV感染、糖尿病、肿瘤、心脏病等非遗传因素。药物因素如药物的特殊化学性质、较大剂量、合并多种用药等，也会增加

药物性肝病发生风险。环境因素如过度饮酒会增加度洛西汀、对乙酰氨基酚、甲氨蝶呤、异烟肼等药物的肝损害风险。

DILI的类型众多，但主要分为肝细胞损伤、胆汁与瘀积、肝血管损伤、肝脏良性和恶性肿瘤等。急性DILI临床表现无特异性，多数患者可无明显症状，部分患者可有乏力、食欲减退、厌油、肝区胀痛及上腹不适等消化道症状。瘀胆明显者可有全身皮肤黄染、大便颜色变浅和瘙痒等。少数患者可有发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多甚至关节酸痛等过敏表现。生化检查显示血清丙氨酸

氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及碱性磷酸酶(ALP)、 γ 谷氨酰转肽酶(GGT)等指标不同程度升高。病情严重者可出现急性或亚急性肝衰竭临床表现和实验室检查改变。慢性DILI可表现为慢性肝炎、肝纤维化、代偿性和失代偿性肝硬化以及胆管消失综合征等。

DILI临床诊断目前仍为排他性诊断，主要根据用药史(开始用药的时间、持续时间、停药时间)、临床表现、生化改变和肝脏组织病理学特征，并排除可引起肝损伤的其他病因，综合分析后得出诊断。必要时可采用有关DIL诊断

DILI的治疗原则:

- ★ 最重要的是及时停用可疑肝损伤药物，尽量避免再次使用可疑或同类药物；
- ★ 应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险；
- ★ 根据DILI的临床类型可适当精选1~2种药物治疗(肝细胞型可用甘草酸制剂或多烯磷脂酰胆碱制剂，胆汁淤积型可采用腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸等，对于有肝衰竭征象者可采用N-乙酰半胱氨酸)；
- ★ 对于急性或亚急性肝衰竭等重症患者，必要时可考虑紧急肝移植。

量表或评分系统协助诊断。

对于有明显过敏征象(如发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增高等)或明显自身免疫现象者甚至符合药物诱导的自身免疫性肝炎患者(如伴有血清IgG明显升高、自身抗体高滴度阳性等)，

可予以应用糖皮质激素治疗。应注意，药物导致的肝内胆汁瘀积、高度黄疸或急性肝衰竭本身，均不是激素治疗的明确适应证，应该在充分权衡治疗获益和可能的风险、知情同意的的基础上，谨慎应用。

常见遗传代谢性肝病的诊治

▲ 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 张伟 武祯 黄坚 欧晓娟

遗传代谢性肝病是指由基因突变所引起的肝脏代谢障碍性疾病。其种类繁多，包括铜代谢病、铁代谢病、糖类代谢异常、脂类代谢异常、蛋白代谢异常和氨基酸代谢病等，在成人相对较为常见的是Wilson's病(肝豆状核变性)和遗传性血色病。

Wilson's病

Wilson's病是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病，其致病基因定位于13号染色体，已发现编码具有ATP酶活性的铜转运蛋白基因的多种突变。由于该基因突变，肝脏分泌铜的功能发生障碍，导致铜在体内蓄积，主要表现为肝炎/肝硬化、眼角膜铜沉积K-F环和锥体外系症状等。

美国肝病学会2008年Wilson病临床指南建议，对疑似Wilson病者均应检查有无角膜K-F环(裂隙灯检查)、血清铜蓝蛋白

和24h尿铜；若3项检查均阳性，可诊断为Wilson病；若3项检查均阴性，可除外Wilson病；若只有1~2项阳性，则应行肝组织病理学检查、肝组织铜含量测定，必要时进一步行ATP7B基因检测。本病如能在发生肝硬化或至少在肝硬化失代偿前做出诊断，经过积极治疗包括低铜饮食、螯合剂(青霉胺)、锌制剂等，可取得较好效果，但应终生治疗。对于发现较晚或经内科治疗无效的肝硬化失代偿期患者，或有急性肝衰竭患者，应考虑接受肝移植。

遗传性血色病

遗传性血色病是由于铁调节相关基因突变导致铁代谢异常。本病可引起铁在器官组织过度沉积，通常累及肝脏、心脏、胰腺及性腺、骨关节系统等，导致肝硬化、心肌病/心律失常、糖尿病、性功能障碍、骨关节病变等严重并发症。根据基因突变类型，分为1型(HFE基因)、2a型(HJV基因)、2b型(HAMP基因)、3型(TFR2基因)及4型

(SLC40A1基因)。文献报道，欧美人群最常见的是HFE基因C282Y突变导致的1型血色病，而我国血色病患者则未见C282Y突变报道。其诊断标准是血清铁蛋白和(或)转铁蛋白饱和度增高、核磁共振肝或脾铁过载，和(或)组织器官损伤，并且除外继发性铁过载的因素，铁调节相关基因突变检测阳性。肝活检可用于确诊患者的预后评价，发生肝硬化的患者，应加强对肝癌的监测。目前最主要的治疗方法为放血疗法。

我国遗传代谢性肝病单一病种患病率低，但因人口基数大，总患病人数仍不小。首都医科大学附属北京友谊医院于2015年启动中国遗传代谢性肝病注册研究，旨在通过建立多中心注册网络，以期获得我国遗传代谢性肝病的流行病学资料；同时积极寻找和鉴定热点突变位点，明确基因突变位点的功能机制，建立遗传代谢性肝病基因筛查方法，并通过长期的随访监测，了解自然病程、评估治疗效果，优化治疗方案。

三类自身免疫性肝病诊治进展

▲ 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 段维佳 王倩怡 张栋 尤红 贾继东

自身免疫性肝病是一组由自身免疫介导的肝胆系统疾病，主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)及原发性硬化性胆管炎(PSC)。

自身免疫性肝炎

AIH临床表现无特异性，也缺乏特异性的生化、免疫及病理学诊断标准，因而诊断较为困难，常导致漏诊和误诊。2010年美国肝病学会更新的AIH诊疗指南推荐，该病的诊断应基于临床症状和体征、血清AST或ALT升高、血清IgG或 γ 球蛋白升高、自身抗体阳性(ANA, SMA, 抗LKM1, 或抗LC1)，以及组织学上的肝汇管区淋巴浆细胞浸润和明显的界面性肝炎等，同时需排除其他可导致慢性肝炎的疾病。对于不典型病例，建议应用AIH诊断评分系统进行评估。

该病对免疫抑制剂治疗应答良好，提倡泼尼松或泼尼松龙联合硫唑嘌呤长期治疗。对于生化和免疫学应答良好且维持稳定2~4年者，经肝脏病理学检查证实无明显炎症坏死者，可以停用激素，单用硫唑嘌呤维持，最后完全停药。对于复发者，可重新开始治疗，并维持更长时间。对上述药物应答不佳者，可考虑换用二线免疫抑制药物，但治疗经验有限，其疗效

需进一步验证。

原发性胆汁性胆管炎

PBC曾称为原发性胆汁性肝硬化，是一种慢性肝内胆汁淤积性疾病。其发病机制尚不完全清楚，可能与自身免疫、感染和细胞病变有关。PBC多见于中老年女性，最常见的临床表现为乏力和皮肤瘙痒、ALP和GGT升高，而抗线粒体抗体M₂(AMA-M₂)阳性对诊断具有很高的敏感性和特异性。

如果符合下列三个标准中的两项则可诊断PBC：(1)ALP和(或)GGT升高；(2)AMA或AMA-M₂阳性；(3)肝脏病理检查符合PBC特征。

迄今，熊去氧胆酸(UDCA)仍是唯一经随机对照临床试验证实治疗PBC安全有效的药物。有肝脏酶学异常者，无论其组织学分期如何均推荐长期口服UDCA 13~15 mg/kg/d。对于UDCA生化应答欠佳的患者，目前尚无统一的治疗方案。肝移植是终末期PBC患者唯一有效的

治疗方法。

原发性硬化性胆管炎

PSC是一种以肝内外胆管进行性炎症、纤维化和节段性狭窄为特征的慢性胆汁淤积性疾病。该病多见于男性，常合并炎症性肠病和抗中性粒细胞胞浆抗体阳性。早期多无典型症状，疾病进展可导致反复发作的胆管炎和胆道梗阻，最终可发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能衰竭，约有20%的患者发展为胆管癌。

该病有以下诊断要点：有胆汁淤积的生化特征；胆管造影检查包括磁共振胆管造影、内镜逆行胆管造影等显示典型的多灶性胆管狭窄和节段性扩张；除外继发性硬化性胆管炎。小胆管PSC需肝组织病理学检查以明确。所有疑诊患者，需检测血清IgG4以排除对激素治疗应答良好的IgG4相关性胆管炎。

目前该病尚无特效药物，UDCA可能仅对于部分患者有效，肝移植是终末期PSC的唯一有效治疗手段。

(下转第18版)

消化专栏编委会

栏目总编辑：张澍田

执行主编：陈旻湖 侯晓华 贾继东 李鹏 李兆申 狄健敏 唐承薇 杨云生 袁耀宗

本期轮值主编：贾继东

主编助理：李鹏